

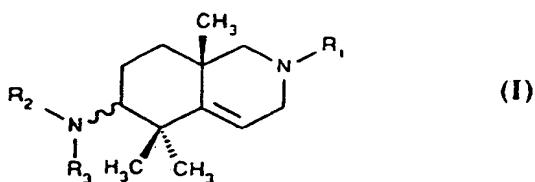


## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

|   |  |  |   |
|---|--|--|---|
| (51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> :<br><br>C07D 217/04, 405/06, 217/02<br>A61K 31/47  |  | A1   | (11) Numéro de publication internationale: WO 94/10150<br><br>(43) Date de publication internationale: 11 mai 1994 (11.05.94) |
| (21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/01022<br><br>(22) Date de dépôt international: 18 octobre 1993 (18.10.93)  |  | (74) Mandataire: CLISCI, Serge; S.A. Fédit-Loriot & Autres,<br>38, avenue Hoche, F-75008 Paris (FR).                     |   |
| (30) Données relatives à la priorité:<br>92/12865 28 octobre 1992 (28.10.92) FR   |  | (81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH,<br>DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,<br>SE). |   |
| (71) Déposant ( <i>pour tous les Etats désignés sauf US</i> ): FOURNIER INDUSTRIE ET SANTE [FR/FR]; 38, avenue Hoche, F-75008 Paris (FR).   |  | Publiée<br><i>Avec rapport de recherche internationale.</i>  |   |
| (72) Inventeurs ; et<br>(75) Inventeurs/Déposants ( <i>US seulement</i> ) : BINET, Jean [FR/FR]; 13, rue du Faubourg-S.-Nicolas, F-21121 Fontaine-les-Dijon (FR). SAMRETH, Soth [FR/FR]; 2, rue de la 2ème-Escadre, F-21600 Longvic (FR). DE FORNEL, Daniel [FR/FR]; 16, rue Recteur-Marcel-Bouch, F-21000 Dijon (FR). BOUCHER, Thierry [FR/FR]; 15-17, rue de la Charmette, F-21000 Dijon (FR). RENAUT, Patrice [FR/FR]; Route Changey, F-21121 Hauteville-les-Dijon (FR). |  |  |   |

(54) Title: 1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAHYDRO-5,5,8a-TRIMETHYL-(8a $\beta$ )-6-ISOQUINOLINEAMINE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD THEREFOR AND THERAPEUTICAL USE THEREOF

(54) Titre: DERIVES DE 1,2,3,5,6,7,8,8a-OCTAHYDRO-5,5,8a-TRIMETHYL-(8a $\beta$ )-6-ISOQUINOLINEAMINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR UTILISATION EN THERAPEUTIQUE



## (57) Abstract

1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8a-trimethyl-(8a $\beta$ )-isoquinolineamines of formula (I), wherein groups R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> are as defined in the description, a method for preparing same, and therapeutical uses thereof as agents for inhibiting the biosynthesis of cholesterol, particularly epoxysqualene cyclase, which are useful as cholesterol and lipid lowering drugs, antiatheromatic and antifungal agents.

## (57) Abrégé

La présente invention concerne les 1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8a-triméthyl-(8a $\beta$ )-6-isoquinolineamine, de formule (I) (où les groupes R<sup>1</sup> à R<sup>3</sup> sont définis comme indiqué dans la description). Elle concerne également leur procédé de préparation et leur utilisation en thérapeutique en tant qu'agents inhibiteurs de la biosynthèse du cholestérol, notamment de l'époxysqualène cyclase, utiles comme hypocholestérolémiants, hypolipémiants, antiathéromateux et antifongiques.

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

|    |                           |    |   |    |                       |
|----|---------------------------|----|---|----|-----------------------|
| AT | Autriche                  | GB | Royaume-Uni                                   | MR | Mauritanie            |
| AU | Australie                 | GE | Géorgie                                       | MW | Malawi                |
| BB | Barbade                   | GN | Guinée  | NE | Niger                 |
| BE | Belgique                  | GR | Grèce   | NL | Pays-Bas              |
| BF | Burkina Faso              | HU | Hongrie                                       | NO | Norvège               |
| BG | Bulgarie                  | IE | Irlande                                       | NZ | Nouvelle-Zélande      |
| BJ | Bénin                     | IT | Italie  | PL | Pologne               |
| BR | Brésil                    | JP | Japon   | PT | Portugal              |
| BY | Bélarus                   | KE | Kenya   | RO | Roumanie              |
| CA | Canada                    | KG | Kirghizistan                                  | RU | Fédération de Russie  |
| CF | République Centrafricaine | KP | République populaire démocratique<br>de Corée | SD | Soudan                |
| CG | Congo                     | KR | République de Corée                           | SE | Suède                 |
| CH | Suisse                    | KZ | Kazakhstan                                    | SI | Slovénie              |
| CI | Côte d'Ivoire             | LI | Liechtenstein                                 | SK | République slovaque   |
| CM | Cameroun                  | LK | Sri Lanka                                     | SN | Sénégal               |
| CN | Chine                     | LU | Luxembourg                                    | TD | Tchad                 |
| CS | Tchécoslovaquie           | LV | Lettonie                                      | TG | Togo                  |
| CZ | République tchèque        | MC | Monaco  | TJ | Tadjikistan           |
| DE | Allemagne                 | MD | République de Moldova                         | TT | Trinité-et-Tobago     |
| DK | Danemark                  | MG | Madagascar                                    | UA | Ukraine               |
| ES | Espagne                   | ML | Mali  | US | Etats-Unis d'Amérique |
| FI | Finlande                  | MN | Mongolie                                      | UZ | Ouzbékistan           |
| FR | France                    |    |   | VN | Viet Nam              |
| GA | Gabon                     |    |   |    |                       |

Dérivés de 1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8a-triméthyl-(8a $\beta$ )-6-isoquinolineamine, leur procédé de préparation et leur utilisation en thérapeutique.

5

La présente invention concerne des dérivés de 1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8a-triméthyl-(8a $\beta$ )-6-isoquinolineamine, inhibiteurs de la biosynthèse du cholestérol, notamment de l'époxy squalène cyclase, chez les mammifères et les champignons, leur procédé de préparation et leur utilisation en thérapeutique en tant qu'agents hypocholestérolémiant, hypolipémiant, antiathéromateux et antifongiques.

15

On connaît déjà divers composés inhibiteurs des différents enzymes intervenant dans la biosynthèse du cholestérol et notamment de la squalène époxydase et de l'époxy squalène cyclase.

20

De nombreuses études ont souligné l'importance et l'intérêt de ces produits dans la normalisation du taux de cholestérol et dans le domaine anti-fongique grâce à leur capacité à inhiber la biosynthèse d'ergostérol.

25

Par exemple, la demande de brevet EP-A-468434 décrit des éthers ou thioéthers de 4-hydroxypipéridine inhibiteurs de l'époxy squalène cyclase.

30 De même, les demandes de brevets EP-A-468457 et EP-A-420116 décrivent des dérivés de  $\beta$ -méthyl-4-pipéridineéthanol et des composés alkyl-4-pipéridinol en tant qu'inhibiteurs de la squalène époxydase et qui sont utiles en tant qu'agents antiathéromateux et  
35 antifongiques.

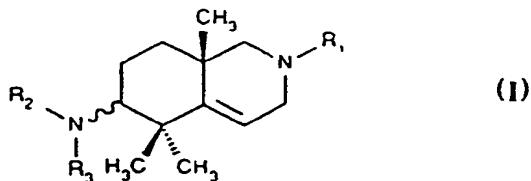
Parmi ces composés on trouve aussi des dérivés de décalines et d'azadécalines comme ceux décrits par exemple dans la demande internationale WO-A-89/08450 et le brevet US-A-5084461 utiles en tant qu'agents 5 hypcholestérolémiants et antifongiques.

Aucun de ces documents antérieurs ne décrit ni ne suggère des dérivés de 1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8a-triméthyl-(8a $\beta$ )-6-isoquinolineamine, utiles 10 comme inhibiteurs de la biosynthèse du cholestérol notamment de l'époxyisqualène cyclase.

La présente invention propose donc des dérivés de 1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8a-triméthyl-(8a $\beta$ )-6-15 isoquinolineamine, inhibiteurs de la biosynthèse du cholestérol et notamment de l'époxyisqualène cyclase.

La présente invention se rapporte aux composés choisis parmi l'ensemble constitué par les 1,2,3,5,6,7,8,8a-20 octahydro-5,5,8a-triméthyl-(8a $\beta$ )-6-isoquinolineamine, de formule :

25



30

dans laquelle

- R<sub>1</sub> représente :

- un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>

éventuellement substitué par :

- \* un groupe cycloalkyle,
- \* un groupe oxirannyle,
- \* un groupe phényle substitué par un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

5

- un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> comportant une ou plusieurs liaisons doubles ou triples, éventuellement substitué par un ou deux groupes phényle,

10 - un groupe alkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, linéaire ou ramifié, substitué par un ou plusieurs groupes hydroxyle,

15 - soit R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

soit R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et R<sub>3</sub> représente un groupe trifluoroacétyle ou un groupe acétyle,

20 - le symbole  $\sim\sim$  représente une liaison  $\alpha$  ou  $\beta$  en position 6, et leurs sels d'addition.

25

Par sels d'addition, on vise ici les sels d'addition d'acide.

30 Par sels d'addition d'acide, on entend les sels obtenus avec les acides organiques, comme par exemple les acides 4-méthylbenzènesulfonique, (E)-2-butènedioïque, (Z)-2-butènedioïque, éthanedioïque, méthanesulfonique ou avec les acides minéraux, comme par exemple les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, 35 nitrique et phosphorique.

Par groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> on entend ici un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comportant de 1 à 12 atomes de carbone.

Les groupes alkyle préférés sont les groupes 5 n-propyle, méthyle, 2-méthyléthyle, 2-méthylpropyle et dodécyle.

Les groupes alkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> comportant une ou plusieurs liaisons doubles ou triples préférés sont les 10 groupes 2-propèn-1-yle, 6,6-diméthyl-hept-2-èn-4-yne-1-yle, 3-méthyl-2-butèn-1-yle, 3-phényl-2-propèn-1-yle, 3,3-diphényl-2-propèn-1-yle.

Parmi les groupes alkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, linéaires ou 15 ramifiés, comportant de 3 à 4 atomes de carbone et substitués par un ou plusieurs groupes hydroxyle le groupe 2,3-dihydroxypropyle est le groupe préféré.

Par groupe cycloalkyle, on entend ici un groupe alkyle cyclique comportant de 3 à 6 atomes de carbone ; le 20 groupe cycloalkyle préféré selon l'invention est le cyclopropane.

Selon l'invention, on préfère les composés suivants :

25

N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(2-propèn-1-yl)-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine.

30

N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-dodécy-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine, (E)-2-butènedioate.

35

N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(3-phényl-2-propèn-1-yl)-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine, 4-méthylbenzènesulfonate.

**N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-[2-méthyl-3-[4-(1-méthylethyl)phényl]propyl]-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isouquinolineamine, (E)-2-butènedioate.**

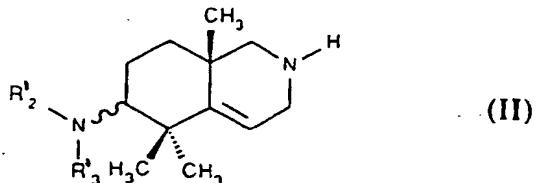
5

Les composés de formule I selon l'invention peuvent être préparés suivant un procédé caractérisé en ce que :

i) on soumet à une N-alkylation un composé de formule :

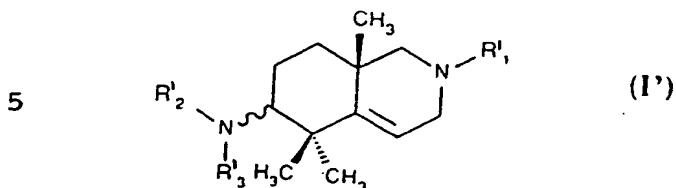
10

15



dans laquelle le symbole  $\sim\sim$  représente une liaison  $\alpha$  ou une liaison  $\beta$  en position 6 et, soit  $R'_2$  et  $R'_3$ , identiques ou différents, représentent un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , soit  $R'_2$  représente un atome d'hydrogène et  $R'_3$  représente un groupe trifluoroacétyle par réaction avec un composé de formule  $R'_1-X$  dans laquelle X représente un atome 20 d'halogène comme par exemple un atome de brome ou de chlore et  $R'_1$  a la même définition que  $R_1$  dans la formule I, en présence ou non d'un solvant polaire ou 25 non polaire et aprotique, comme par exemple l'acetonitrile ou le N,N-diméthylformamide, en présence 30 ou non d'un sel de métal alcalin, comme par exemple le carbonate de potassium, à raison de une mole de composé de formule II pour 1,1 à 1,2 moies de composé de formule  $R'_1-X$  à une température comprise entre la température ambiante et 150°C et pendant au moins une

heure pour obtenir un composé de formule :



10 dans laquelle  $R'_2$ ,  $R'_3$  et  $R'_1$  sont définis comme ci-dessus et le symbole  $\sim\sim$  représente une liaison  $\alpha$  ou une liaison  $\beta$  en position 6.

15 ii) si nécessaire on soumet les composés de formule I' ainsi obtenus à au moins un des traitements suivants :

15 a) les composés de formule I' dans laquelle  $R'_1$  est défini comme précédemment,  $R'_2$  représente un atome d'hydrogène,  $R'_3$  représente un groupe trifluoroacétyle et le symbole  $\sim\sim$  représente une liaison  $\alpha$  ou une liaison  $\beta$  en position 6 sont transformés, par alkylation de l'amide en position 6, selon les méthodes connues de l'homme de l'art, notamment en présence d'une base forte, comme par exemple l'hydrure de sodium, à raison de une mole de composé de formule I' pour une mole d'hydrure, à une température comprise entre 20 et 60°C durant au moins une heure, puis réaction avec un halogénure d'alkyle en  $C_1-C_4$ , comme par exemple l'iodure de méthyle, en présence d'un solvant approprié, comme par exemple le N,N-diméthyl-formamide, à raison de 1 mole de composé de formule I' pour 1,2 moles d'halogénure d'alkyle à une température proche de la température ambiante et durant quelques heures à plusieurs jours, en composés de formule I dans laquelle  $R_1$  est défini comme précédemment,  $R_2$  représente un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ ,  $R_3$  représente un

groupe trifluoroacétyle et le symbole  $\sim\sim\sim$  représente une liaison  $\alpha$  ou une liaison  $\beta$  en position 6 ;

b) on élimine le groupe trifluoroacétyle porté par  
5 l'amine en position 6 des composés de formule I' dans laquelle R'<sub>1</sub> a la même définition que précédemment, R'<sub>3</sub> représente un groupe trifluoroacétyle et R'<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, par hydrolyse selon les méthodes connues de l'homme de  
10 l'art, notamment en présence d'un sel de métal alcalin, comme par exemple le carbonate de potassium, dans un alcool, comme par exemple le méthanol, en présence d'eau, à raison de une mole de composé I' pour un large excès de sel de métal alcalin, à une température  
15 comprise entre la température ambiante et 200°C et durant quelques heures à plusieurs jours, pour obtenir les composés de formule I dans laquelle R<sub>1</sub> a la même définition que précédemment, R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un  
20 groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et le symbole  $\sim\sim\sim$  représente une liaison  $\alpha$  ou une liaison  $\beta$  en position 6 ;

c) on acyle les composés obtenus en b) selon les  
25 méthodes connues de l'homme de l'art, notamment par réaction avec un anhydride d'acide, comme par exemple l'anhydride acétique, dans un solvant approprié, comme par exemple le tétrahydrofurane, en présence ou non de N,N-diéthyléthanamine, pour obtenir les composés de  
30 formule I dans laquelle R<sub>3</sub> représente un groupe acyle, R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, le symbole  $\sim\sim\sim$  représente une liaison  $\alpha$  ou une liaison  $\beta$  en position 6 et R<sub>1</sub> a la même définition que précédemment, à l'exception des composés de  
35 formule I où R<sub>1</sub> représente un groupe alkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, linéaire ou ramifié, substitué par un ou plusieurs

groupes hydroxyle ou encore un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> substitué par un groupe oxirannyle ;

5 d) les composés obtenus en b) dans lesquels R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent tous deux un atome d'hydrogène sont transformés, par alkylation réductrice selon les méthodes connues de l'homme de l'art, notamment par réaction avec un composé approprié de formule  
10 R<sub>4</sub>-CHO, dans laquelle R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, comme par exemple le formaldéhyde, puis ajustement du pH entre 6 et 8 et réduction de l'ion iminium formé, en présence d'un agent réducteur approprié, comme par exemple le  
15 cyanotriborohydrure de sodium, durant quelques heures à plusieurs jours, en composés de formule I dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, R<sub>1</sub> a la même définition que précédemment et le symbole  $\sim\sim\sim$  représente soit une  
20 liaison  $\alpha$  soit une liaison  $\beta$  en position 6.

Suivant un autre procédé selon l'invention les composés de formule I' dans laquelle R'<sub>1</sub> a la même signification que précédemment et R'<sub>2</sub> et R'<sub>3</sub>, identiques ou  
25 différents, représentent chacun un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, sont obtenus par une N-alkylation des composés de formule II dans laquelle R'<sub>2</sub> et R'<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et le symbole  $\sim\sim\sim$  une liaison  $\alpha$  ou une liaison  $\beta$  en  
30 position 6, au moyen d'une amination réductrice par réaction avec un dérivé carbonylé de formule R"<sub>1</sub>-CH=O, dans laquelle R"<sub>1</sub> est choisi de manière à conduire au groupe R'<sub>1</sub> souhaité par addition d'un carbone par rapport à R"<sub>1</sub> après réduction de l'ion iminium formé,  
35 selon les méthodes connues de l'homme de l'art,

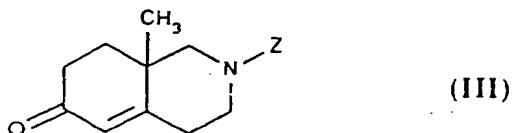
notamment en présence d'un agent réducteur approprié, comme par exemple le cyanotriborohydure de sodium à température ambiante durant une heure à plusieurs jours, à raison de 1 mole de composé de formule II pour 5 1,1 à 1,2 moles de composé de formule  $R'_1-CH=O$ .

On peut aussi, suivant un autre procédé de synthèse selon l'invention, obtenir les composés de formule I' dans laquelle  $R'_1$  a la même signification que 10 précédemment,  $R'_2$  et  $R'_3$ , identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  et le symbole  $\sim\sim\sim$  représente une liaison  $\alpha$  ou une liaison  $\beta$  en position 6, selon les méthodes connues de l'homme de l'art, notamment par une N-acylation des 15 composés de formule II dans laquelle  $R'_2$  et  $R'_3$ , identiques ou différents, représentent un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  et le symbole  $\sim\sim\sim$  représente une liaison  $\alpha$  ou une liaison  $\beta$  en position 6, avec un acide ou un dérivé d'acide approprié, comme par exemple un 20 halogénure d'acide, suivie par une réduction en présence d'un agent réducteur, comme par exemple l'hydrure de bis (2-méthoxyéthoxy) aluminium sodium, durant au moins une heure.

25 Pour accéder aux composés de formule II dans laquelle, soit  $R'_2$  et  $R'_3$ , identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , soit  $R'_2$  représente un atome d'hydrogène et  $R'_3$  représente un groupe trifluoroacétyle, et le symbole  $\sim\sim\sim$  représente une 30 liaison  $\alpha$  ou  $\beta$  en position 6, on préconise dans une première étape de préparer la 2-phénylméthyl-8a-méthyl-1,3,4,7,8,8a-hexahydro-6(2H)-isoquinolinone par condensation, selon les méthodes connues de l'homme de l'art, entre la 1-phénylméthyl-3-méthyl-4-pipéridone et 35 la méthylvinylcétone, en présence d'une base forte, comme par exemple le méthanolate de sodium, puis de

transformer cette dernière par réaction avec un large excès d'un composé de formule  $X\text{-COO-R}_5$  dans laquelle X représente un atome d'halogène comme par exemple un atome de chlore et  $R_5$  représente un groupe phénylméthyle ou un groupe alkyle en  $C_1\text{-}C_4$ , selon les méthodes connues de l'homme de l'art, notamment dans un solvant chloré, comme par exemple le trichlorométhane, à une température comprise entre 25 et 200°C durant plusieurs heures pour obtenir un composé de formule :

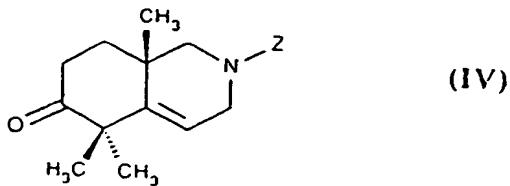
10



15

dans laquelle Z représente un groupe protecteur comme par exemple un groupe  $\text{COOR}_5$  dans lequel  $R_5$  représente un groupe phénylméthyle ou un groupe alkyle en  $C_1\text{-}C_4$ . On alkyle alors en position 5 les composés de formule III, selon les méthodes connues de l'homme de l'art, notamment par réaction avec un halogénure de méthyle, comme par exemple l'iodure de méthyle, dans un alcool, comme par exemple le 1,1-diméthyléthanol, en présence du sel de potassium du 1,1-diméthyléthanol, à une température comprise entre 20 et 150°C durant plusieurs heures pour obtenir les composés de formule :

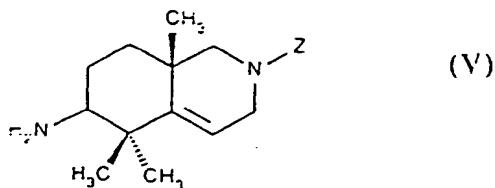
30



35

dans laquelle Z a la même définition que précédemment. On réalise ensuite une amination réductrice du carbonyl en position 6 selon les méthodes connues de l'homme de l'art, notamment par réaction avec un dérivé aminé approprié sous forme de sel ou non, comme par exemple l'acétate d'ammonium, dans un alcool, comme par exemple le méthanol, et réduction par un agent réducteur approprié, comme par exemple le cyanotriborohydrure de sodium, à température ambiante durant quelques heures à plusieurs jours pour obtenir un composé de formule :

15

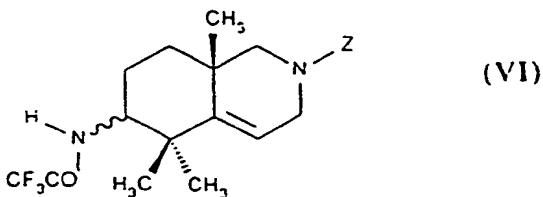


dans laquelle Z a la même signification que précédemment.

20

On acyle ensuite les composés de formule V selon les méthodes connues de l'homme de l'art, notamment par réaction avec l'anhydride trifluoroacétique dans un solvant approprié, comme par exemple le tétrahydrofurane, en présence ou non de N,N-diméthyléthanamine pour obtenir les composés de formule :

30



35

dans laquelle Z a la même définition que précédemment et l'on sépare les isomères 6 $\alpha$  et 6 $\beta$  selon les méthodes

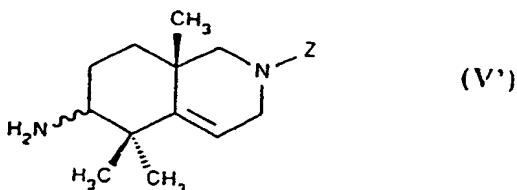
connues de l'homme de l'art, notamment par chromatographie sur colonne de silice.

On obtient alors directement les composés de formule II, dans laquelle R'<sub>2</sub> représente un atome 5 d'hydrogène et R'<sub>3</sub> représente un groupe trifluoroacétyle, sous forme d'isomère  $\alpha$  ou  $\beta$  par déprotection de l'amine cyclique de formule VI, dans laquelle Z représente un groupe COOR<sub>5</sub> dans lequel R<sub>5</sub> représente un groupe phénylméthyle, selon les méthodes 10 connues de l'homme de l'art, notamment par hydrogénolyse sous atmosphère d'hydrogène, en présence d'un catalyseur, comme par exemple du charbon palladié, dans un alcool, comme par exemple l'éthanol.

15 Les composés de formule II dans laquelle R'<sub>2</sub> ou R'<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, sont obtenus de la façon suivante :

Dans une première étape, on hydrolyse le groupe 20 trifluoroacétyle des isomères  $\alpha$  ou  $\beta$  des composés de formule VI dans laquelle Z a la même définition que précédemment, selon les méthodes connues de l'homme de l'art, notamment par réaction avec un sel de métal alcalin, comme par exemple le carbonate de potassium, 25 dans un alcool, en présence d'eau, pour obtenir les composés de formule :

30



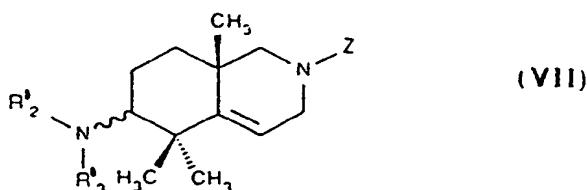
35 dans laquelle Z représente un groupe protecteur, comme

par exemple un groupe  $\text{COOR}_5$  dans lequel  $R_5$  représente un groupe phényleméthyle ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  et le symbole  $\sim\sim\sim$  représente une liaison  $\alpha$  ou une liaison  $\beta$  en position 6.

5

Dans une deuxième étape, on transforme les composés de formule V', au moyen d'une alkylation réductrice, selon les méthodes connues de l'homme de l'art, notamment par réaction avec un dérivé carbonylé approprié, comme par 10 exemple le formaldéhyde, puis réduction avec un agent réducteur approprié, comme par exemple le cyanotriborohydrure de sodium, pour obtenir les composés de formule :

15



20

dans laquelle Z est défini comme précédemment, le symbole  $\sim\sim\sim$  représente une liaison  $\alpha$  ou une liaison  $\beta$  en position 6 et  $R'_2$  et  $R'_3$ , identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ .

25

Enfin, dans une troisième étape, on déprotège, par élimination du groupe Z, les composés de formule VII, selon les méthodes connues de l'homme de l'art, notamment par hydrogénolyse en présence d'un catalyseur, comme par exemple le charbon palladié, si Z représente un groupe  $\text{COOR}_5$  dans lequel  $R_5$  représente un groupe phényleméthyle ou par réaction avec un dérivé silylé, comme par exemple le chlorure de triméthylsilyle, en présence d'iodure de sodium pendant 30 plusieurs heures à une température comprise entre 20° et 35 200°C si Z représente un groupe  $\text{COOR}_5$  dans lequel  $R_5$

représente un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , pour obtenir les composés de formule II recherchés.

Les composés intermédiaires de formule II dans laquelle  
5 le symbole  $\sim\sim\sim$  représente une liaison  $\alpha$  ou une liaison  $\beta$  en position 6 et, soit  $R'_2$  et  $R'_3$ , identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , soit  $R'_2$  représente un atome d'hydrogène et  $R'_3$  représente un groupe trifluoroacétyle sont des composés  
10 nouveaux et constituent un des objets de l'invention.

Les composés intermédiaires de formule VI dans laquelle  
le symbole  $\sim\sim\sim$  représente une liaison  $\alpha$  ou une liaison  $\beta$  en position 6 et Z représente un groupe  
15 protecteur, comme par exemple un groupe  $COOR_5$  dans lequel  $R_5$  représente un groupe phénylméthyle ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , sont des composés nouveaux et constituent un des objets de l'invention.

20 Les composés intermédiaires de formule III, IV, V et V'  
dans lesquelles Z représente un groupe protecteur,  
comme par exemple un groupe  $COOR_5$  dans lequel  $R_5$   
représente un groupe phénylméthyle ou un groupe alkyle  
en  $C_1-C_4$ , sont des composés nouveaux.

25 Les composés intermédiaires de formule VII dans laquelle le symbole  $\sim\sim\sim$  représente une liaison  $\alpha$  ou une liaison  $\beta$  en position 6, Z représente un groupe protecteur, comme par exemple un groupe  $COOR_5$  dans  
30 lequel  $R_5$  représente un groupe phénylméthyle ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , et  $R'_2$  et  $R'_3$ , identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  sont des composés nouveaux.

L'invention sera mieux comprise à la lecture des exemples de préparation qui suivent. Ces exemples sont destinés à illustrer l'invention sans en limiter la portée. Par commodité, dans ce qui suit les 5 "Préparations" se réfèrent à l'obtention des précurseurs et intermédiaires, et les "Exemples" se réfèrent à l'obtention des produits de formule I selon l'invention.

10 PREPARATION I

2-phénylméthyl-8a-méthyl-1,3,4,7,8,8a-hexahydro-6(2H)-isoquinolinone

15 On ajoute 101,5 g ( $5 \cdot 10^{-1}$  mole) de 1-phénylméthyl-3-méthyl-4-pipéridone à une solution de méthanolate de sodium préalablement préparée à partir de 12,7 g ( $5,5 \cdot 10^{-1}$  mole) de sodium dans un litre de méthanol. On agite 45 minutes à température ambiante, refroidit 20 la solution à 5°C et additionne goutte à goutte en 2 heures environ 62,3 ml ( $7,5 \cdot 10^{-1}$  mole) de méthylvinylcétone. On laisse le mélange revenir à 20°C et reposer toute une nuit. On ajoute 55 ml d'acide chlorhydrique 25 concentré et évapore à sec. On reprend le résidu avec du 1,1'-oxybis-éthane et de l'eau. La phase organique est lavée à l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite. 30 On purifie l'huile obtenue par chromatographie sur colonne de silice en éluant au moyen du mélange dichlorométhane/2,2'-oxybis-propane 9/1 (v/v) pour récupérer 37,8 g (rendement : 30 %) du produit

recherché qui cristallise dans le n-pentane.

F = 98°C

5

PREPARATION II

Phénylméthyl ester de l'acide 2,3,4,6,7,8-hexahydro-8a-méthyl-6-oxo-2(1H)-isoquinolinecarboxylique

10

On porte à reflux pendant une nuit un mélange de 35 g ( $1,4 \cdot 10^{-1}$  mole) de 2-(phénylméthyl)-8a-méthyl-1,3,4,7,8,8a-hexahydro-6(2H)-isoquinolinone et de 99 ml ( $7 \cdot 10^{-2}$  mole) du phénylméthyl ester de l'acide chloroformique en présence de 28,6 g ( $2 \cdot 10^{-2}$  mole) de carbonate de potassium dans 300 ml de trichlorométhane. On refroidit le mélange, filtre, lave le filtrat avec de l'eau, sèche et évapore les solvants sous pression réduite.

20 On triture l'huile résiduelle récupérée dans l'éther de pétrole. On obtient 36 g (rendement : 87 %) du produit recherché.

F = 128°C

25

En procédant selon le même mode opératoire mais à partir de l'ester éthylique de l'acide chloroformique, on obtient le produit suivant :

30 Ester éthylique de l'acide 2,3,4,6,7,8-hexahydro-8a-méthyl-6-oxo-2(1H)-isoquinolinecarboxylique

F = 66-69°C

35

PREPARATION III

Phénylethyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-oxo-(8aH)-2(1H)-

5 isoquinolinecarboxylique.

On solubilise 35 g ( $1,2 \cdot 10^{-1}$  mole) du phénylethyl ester de l'acide 2,3,4,6,7,8-hexahydro-8a-méthyl-6-oxo-2(1H)-isoquinolinecarboxylique dans 350 ml de 1,1-diméthyléthanol. On additionne alors en une seule fois 39,4 g ( $3,5 \cdot 10^{-1}$  mole) du sel de potassium du 1,1-diméthyléthanol.

Le mélange se colore en rouge. On agite 1 heure à 50°C et ajoute avec précaution, goutte à goutte, en 30 minutes 44,3 ml ( $7 \cdot 10^{-1}$  mole) d'iodométhane en solution dans le 1,1-diméthyléthanol. Un précipité jaune apparaît. A la fin de l'addition, on chauffe le mélange à 50°C pendant 1 heure puis on agite une nuit à température ambiante. On verse le mélange dans de l'eau et extrait à l'ester éthylique de l'acide acétique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite.

25 Après purification par chromatographie sur colonne de silice en éluant au moyen du mélange méthylbenzène/ester éthylique de l'acide acétique 9/1 (v/v) on récupère 23,6 g (rendement : 62 %) du produit recherché sous forme d'huile légèrement jaune.

30

$$n^{31}_D = 1,5375$$

En procédant de manière analogue, à partir de l'ester éthylique de l'acide 2,3,4,6,7,8-hexahydro-8a-méthyl-6-oxo-2(1H)-isoquinolinecarboxylique, on obtient le

produit suivant :

Ester éthylique de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-  
5,5,8a-triméthyl-6-oxo-(8aβ)-2(1H)-  
5 isoquinolinecarboxylique.

F = 58°C

10 PREPARATION IV

Phénylethyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-  
5,5,8a-triméthyl-6-amino-(8aβ)-2(1H)-  
isoquinolinecarboxylique.

15 On mélange une solution de 65 g ( $2 \cdot 10^{-1}$  mole) du phénylethyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-oxo-(8aβ)-2(1H)-isoquinoline-carboxylique dans 700 ml de méthanol avec 153 g  
20 (2 moles) d'acétate d'ammonium et on ajuste le pH de la solution à 7,3 par addition d'acide acétique, puis on ajoute par portions 20 g ( $3 \cdot 10^{-1}$  mole) de cyanotriborohydrure de sodium.

25 On agite la solution pendant 2 jours à température ambiante. On évapore le méthanol, on reprend le résidu d'évaporation avec une solution d'hydroxyde de sodium et on extrait à l'ester éthylique de l'acide acétique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et les solvants sont  
30 évaporés sous pression réduite.

On solubilise l'huile récupérée dans de l'acide chlorhydrique 5N et on extrait à l'aide de 1,1'-oxybis-éthane.

35 La phase aqueuse est alcalinisée avec une solution d'hydroxyde de sodium et on extrait avec l'ester éthylique de l'acide acétique.

La phase organique est lavée à l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite.

On obtient 52 g (rendement : 80 %) du produit recherché  
5 sous forme d'huile jaune.

$$n^{34}_D = 1,5469$$

De façon analogue, à partir de l'ester éthylique de  
10 l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-oxo-(8aB)-2(1H)-isoquinolinecarboxylique, on obtient le produit suivant :

Ester éthylique de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-  
15 5,5,8a-triméthyl-6-amino-(8aB)-2(1H)-isoquinolinecarboxylique, (E)-2-butènedioate.

$$F = 140-145^{\circ}\text{C}$$

20

#### PREPARATION V

Phényleméthyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-(trifluoroacétamino)-(8aB)-2(1H)-isoquinolinecarboxylique.

On solubilise 50 g ( $1,5 \cdot 10^{-1}$  mole) du phényleméthyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-amino-(8aB)-2(1H)-isoquinolinecarboxylique  
30 dans 200 ml de tétrahydrofurane et 25,5 ml de N,N-diéthyléthanamine. On refroidit la solution à  $0^{\circ}\text{C}$  environ et additionne goutte à goutte 25,8 ml ( $1,8 \cdot 10^{-1}$  mole) d'anhydride trifluoroacétique en solution dans 50 ml de tétrahydrofurane.

On agite une nuit à température ambiante. On évapore le mélange réactionnel sous pression réduite et reprend l'huile résiduelle avec du 1,1'-oxybis-éthane.

La phase organique est lavée avec une solution d'acide 5 chlorhydrique 1N puis avec de l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite. On obtient ainsi le composé recherché sous forme d'huile.

Après purification de l'huile obtenue par 10 chromatographie sur colonne de silice en éluant au moyen du mélange 2,2'-oxybis-propane/méthylcyclohexane 9/1 (v/v), on récupère 6,5 g (rendement : 12 %) du produit suivant :

15 Phénylethyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-(trifluoroacétylamino)-(6 $\alpha$ ,8a $\beta$ )-2(1H)-isoquinolinecarboxylique.

n<sup>36</sup><sub>D</sub> = 1,5145

20

et 37,1 g (rendement : 59 %) du produit suivant :

25 Phénylethyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-(trifluoroacétylamino)-(6 $\beta$ ,8a $\beta$ )-2(1H)-isoquinolinecarboxylique.

F = 138°C

De façon analogue à partir de l'ester éthylique de 30 l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-amino-(8a $\beta$ )-2(1H)-isoquinolinecarboxylique, on obtient

après purification les 2 isomères suivants :

Ester éthylique de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-  
5,5,8a-triméthyl-6-(trifluoroacétylamino)-(6 $\alpha$ ,8a $\beta$ )-  
5 2(1H)-isoquinolinecarboxylique.

n<sup>32</sup>D = 1,4845

Ester éthylique de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-  
10 5,5,8a-triméthyl-6-(trifluoroacétylamino)-(6 $\beta$ ,8a $\beta$ )-  
2(1H)-isoquinolinecarboxylique.

F = 70-80°C

15

PREPARATION VI

N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8a-  
triméthyl-(6 $\beta$ ,8a $\beta$ )-6-isoquinolineamine, 4-  
20 méthylbenzènesulfonate

On hydrogène à température ambiante, sous pression atmosphérique, 27 g (6.10<sup>-2</sup> mole) de phénylemethyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-  
25 (trifluoroacétylamino)-(6 $\beta$ ,8a $\beta$ )-2(1H)-isoquinoline-  
-carboxylique en solution dans 150 ml d'éthanol et en présence de 2,7 g de charbon palladié à 5 %.

Lorsque la réaction est terminée, on filtre le mélange réactionnel, élimine le catalyseur et évapore le  
30 filtrat à sec.

Après trituration du résidu récupéré dans le 2,2'-oxybis-propane, on obtient 16,5 g (rendement : 90 %) de produit fondant à 154°C à partir duquel on prépare dans l'éthanol le 4-méthylbenzènesulfonate.

35

F > 260°C

De façon analogue à partir de l'isomère ( $6\alpha,8\alpha\beta$ ) du phénylemethyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-(trifluoroacétylamino)-2(1H)-isoquinolinecarboxylique, on prépare le produit suivant :

**N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8a-triméthyl-( $6\alpha,8\alpha\beta$ )-isoquinolineamine**

10  $n^{31}_D = 1,4902$

**Exemple 1**

15 **N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(2-propèn-1-yl)-5,5,8a-triméthyl-( $6\beta,8\alpha\beta$ )-6-isoquinolineamine.**

A un mélange de 2 g ( $7 \cdot 10^{-3}$  mole) de N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8a-triméthyl-( $6\beta,8\alpha\beta$ )-6-isoquinolineamine et 1,9 g de carbonate de potassium anhydre dans 60 ml d'acetonitrile on ajoute goutte à goutte une solution de 0,7 ml ( $8 \cdot 10^{-3}$  mole) de 3-bromo-1,2-propène dans 2 ml d'acetonitrile.

Après chauffage à reflux durant une heure, on filtre le précipité, évapore le filtrat à sec et reprend l'huile résiduelle avec de l'eau. On extrait au 1,1'-oxybis-éthane. La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite.

30 L'huile ainsi récupérée est purifiée par chromatographie sur colonne de silice en éluant au moyen du mélange dichlorométhane/méthanol 98/2 (v/v). On obtient 2 g (rendement : 91 %) de produit blanc.

35  $F = 130^\circ C$

En procédant de façon analogue à la synthèse précédente, on prépare les composés suivants :

5 Exemple 2

N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-propyl-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine.

10 F = 105-108°C

Exemple 3

15 N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(cyclopropylméthyl)-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine, (E)-2-butènedioate.

F = 193-197°C

20 Exemple 4

N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(6,6-diméthyl-2-heptén-4-yn-1-yl)-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine.

25

F = 131°C

Exemple 5

30 N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-[1-(2,3-époxypropyl)]-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine.

F = 130°C

35

Exemple 6

5      N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-[1-(2,3-dihydroxypropyl)]-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine, E-2-butènedioate.

F = 186°C

Exemple 7

10     N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(3-méthyl-2-butén-1-yl)-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine, éthanedioate.

15     F = 230°C

Exemple 8

20     N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-dodécylo-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine.

F = 80°C

Exemple 9

25     N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(2-propén-1-yl)-5,5,8a-triméthyl-(6a,8aB)-6-isoquinolineamine.

30     F = 76°C

Exemple 10

N-méthyl-N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-  
2-dodécyl-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-

## 5 isoquinolineamine.

A une suspension de 0,43 g ( $1,3 \cdot 10^{-2}$  mole) d'hydrure de sodium à 60 % dans 10 ml de N,N-diméthylformamide, on ajoute 3,5 g ( $1,1 \cdot 10^{-2}$  mole) de N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-dodécyl-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine en solution dans 20 ml de N,N-diméthylformamide.

10 A la fin de l'addition on chauffe le mélange à 40°C durant une heure. On refroidit, ajoute 0,8 ml 15 d'iodométhane ( $1,3 \cdot 10^{-2}$  mole) et agite durant deux jours à température ambiante. On verse le mélange réactionnel dans de l'eau et on extrait avec le 1,1'-oxybis-éthane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et les 20 solvants sont évaporés sous pression réduite. On obtient 1,7 g (rendement : 47 %) du produit recherché.

F = 132°C

25 En procédant de façon analogue à la synthèse précédente, on prépare le composé suivant :

Exemple 11

30 N-méthyl-N-trifluoreacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-  
2-(2-propén-1-yl)-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-  
isoquinolineamine.

F = 80°C

35

Exemple 12

N-méthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-dodécy1-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine, éthanedioate.

5

On porte à reflux pendant 48 heures un mélange de 2,5 g ( $5 \cdot 10^{-3}$  mole) de N-trifluoroacétyl-N-méthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-dodécy1-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine et de 14,6 g (10.  $10^{-2}$  mole) de carbonate de potassium dans 200 ml de méthanol et 50 ml d'eau.

On évapore le méthanol, reprend le résidu d'évaporation avec de l'eau et on extrait avec du trichlorométhane.

La phase organique est lavée à l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et on évapore les solvants sous pression réduite.

On récupère une huile que l'on purifie par chromatographie sur colonne de silice en éluant au moyen du mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 98,5/1/0,5 (v/v/v).

On obtient 1,5 g (rendement = 79 %) d'huile à partir de laquelle on prépare l'éthanedioate recherché.

F = 134°C

25

De façon analogue à la synthèse précédente, on prépare les composés suivants :

Exemple 13

30

N-méthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(2-propén-1-yl)-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine, éthanedioate.

35 F = 180°C

Exemple 14

1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-dodécy1-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isouquinolineamine, E-2-butènedioate.

5

F = 155°C

A partir du N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-dodécy1-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isouquinolineamine.

10

Exemple 15

1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(2-propèn-1-yl)-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isouquinolineamine,  
15 4-méthylbenzènesulfonate.

F = 148°C

20 à partir du N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(2-propèn-1-yl)-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isouquinolineamine.

Exemple 16

25

N-acétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(2-propèn-1-yl)-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isouquinolineamine,  
4-méthylbenzènesulfonate.

30 A une solution de 1,5 g ( $6,4 \cdot 10^{-3}$  mole) de 1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(2-propèn-1-yl)-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isouquinolineamine dans 20 ml de tétrahydrofurane et de 1,1 ml de N,N-diéthyléthanamine on ajoute goutte à goutte 0,73 ml ( $7,8 \cdot 10^{-3}$  mole) 35 d'anhydride acétique dilué dans 5 ml de tétrahydrofurane.

On agite le mélange réactionnel pendant 4 heures puis on le verse dans de l'eau et on extrait avec du 1,1'-oxybis-éthane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et on 5 évapore les solvants sous pression réduite. On purifie l'huile obtenue par chromatographie sur une colonne de silice en éluant au moyen du mélange dichlorométhane/méthanol 95/5 (v/v).

Après évaporation des solvants des fractions purifiées, 10 on récupère 1 g d'huile à partir de laquelle on prépare le 4-méthylbenzènesulfonate dans la 2-propanone. Par recristallisation dans un mélange butanone/2-propanol 98/2 (v/v) on obtient 1 g (rendement : 35 %) du produit recherché.

15

F = 224 °C

#### PREPARATION VII

20

Phénylméthyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-amino-(6B,8aB)-2(1H)-isoquinolinecarboxylique.

25 On chauffe à reflux pendant 8 heures un mélange de 35 g ( $8 \cdot 10^{-2}$  mole) de phénylméthyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-(trifluoroacétylamino)-(6B,8aB)-2(1H)-isoquinoline-carboxylique dans 500 ml de méthanol et 30 100 ml d'eau avec 115 g ( $8 \cdot 10^{-1}$  mole) de carbonate de potassium.

Après évaporation du mélange réactionnel, on reprend le résidu récupéré avec de l'eau et on extrait à l'esther éthylique de l'acide acétique. La phase organique est 35 lavée à l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et les solvants sont évaporés sous pression

réduite. On obtient 27 g (rendement : 100 %) du produit recherché.

$n_{D}^{24,5} = 1,5523$

5

De la même façon à partir de l'isomère ( $6\alpha,8\alpha\beta$ ) du phényleméthyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-(trifluoroacétylamino)-2(1H)-isoquinolinecarboxylique, on obtient le produit  
10 suivant :

**Phényleméthyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-amino-( $6\alpha,8\alpha\beta$ )-2(1H)-isoquinolinecarboxylique.**

15

$n_{D}^{28} = 1,5121$

20 **PREPARATION VIII**

**Phényleméthyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-diméthylamino-( $6\beta,8\alpha\beta$ )-2(1H)-isoquinolinecarboxylique.**

25

On mélange 27 g ( $8 \cdot 10^{-2}$  mole) du phényleméthyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-amino-( $6\beta,8\alpha\beta$ )-2(1H)-isoquinolinecarboxylique dans 500 ml d'acetonitrile avec 74 ml de formaldéhyde en 30 solution aqueuse à 37 %. On agite 10 minutes à environ zéro degré et ajuste le pH à 7,5 par addition d'acide acétique. On ajoute alors par fractions 15,5 g ( $2,5 \cdot 10^{-1}$  mole) de cyanotriborohydure de sodium et on agite 12 heures à température ambiante.  
35 Après évaporation du mélange réactionnel on reprend le résidu obtenu avec une solution d'hydroxyde de sodium

et on extrait à l'ester éthylique de l'acide acétique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite.

5 Après purification de l'huile résiduelle récupérée par chromatographie sur colonne de silice en éluant au moyen du mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 8,5/1/0,5 (v/v/v), on obtient 23,5 g (rendement : 80 %) d'huile que l'on utilise brute.

10

$$n^{24,5}_D = 1,5358$$

De façon analogue à la synthèse précédente, on prépare les composés suivants :

15

Ester éthylique de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-diméthylamino-(6 $\alpha$ ,8a $\beta$ )-2(1H)-isoquinolinecarboxylique.

20

$$n^{29}_D = 1,5051$$

Ester éthylique de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-diméthylamino-(6 $\beta$ ,8a $\beta$ )-2(1H)-isoquinolinecarboxylique.

25

$$F = 54^{\circ}\text{C}$$

De même à partir des isomères (6 $\beta$ ,8a $\beta$ ) (Exemple 8) et (6 $\alpha$ ,8a $\beta$ ) du 1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-dodécyl-30 5,5,8a-triméthyl-6-isoquinolineamine, on prépare les composés suivants :

### Exemple 17

**N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-dodécyloctane-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isouquinolineamine, (E)-2-butènedioate.**

**F = 180 °C**

### Exemple 18

10

**N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-dodécyl-5,5,8a-triméthyl-(6 $\alpha$ ,8a $\beta$ )-6-isoquinolineamine, éthanedicate.**

15 F = 121-129°C

## PREPARATION IX

**20 N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8a-triméthyl-(6 $\alpha$ ,8a $\beta$ )-6-isouquinolineamine.**

On solubilise 0,8 g ( $2,7 \cdot 10^{-3}$  mole) d'ester éthylique de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-5,5,8a-triméthyl-6-diméthylamino-(6 $\alpha$ ,8a $\beta$ )-2(1H)-isoquinolinecarboxylique dans 15 ml d'acétonitrile et 2,6 g de iodure de sodium. On ajoute lentement 2 ml de chlorure de triméthylsilyle et on porte le mélange réactionnel à reflux durant une nuit. On ajoute à nouveau 2,6 g de iodure de sodium puis 2 ml de chlorure de triméthylsilyle et porte à nouveau à reflux durant 24 heures.

Après évaporation sous pression réduite, on reprend le résidu par une solution d'acide chlorhydrique 1N et on extrait au 1,1'-oxybis-éthane. On alcalinise la phase aqueuse avec une solution d'hydroxyde de sodium et extrait au 1,1'-oxybis-éthane. La phase organique est

lavée à l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite. On obtient 0,5 g (rendement : 77 %) du produit recherché.

5

F = 103°C

10 PREPARATION X

N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isouquinolineamine.

15 On hydrogène à température ambiante et sous pression atmosphérique une solution de 21,5 g ( $6 \cdot 10^{-2}$  mole) de phényleméthyl ester de l'acide 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-6-diméthylamino-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-2(1H)-isoquinolinécarboxylique dans 250 ml d'acide acétique en présence de 3,5 g de charbon palladié à 5 %. Lorsque la réaction est terminée, on élimine le catalyseur par filtration et on évapore le filtrat à sec.  
20 On reprend l'huile résiduelle obtenue avec de l'eau, alcalinise avec une solution d'hydroxyde de sodium et  
25 on extrait au 1,1'-oxybis-éthane.  
La phase organique est lavée à l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et on évapore les solvants sous pression réduite.  
On récupère 12,6 g (rendement : 95 %) du produit  
30 recherché.

F = 92°C

Exemple 19

5    **N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(6,6-diméthyl-2-heptèn-4-yne-1yl)-5,5,8a-triméthyl-(6 $\beta$ ,8a $\beta$ )-6-isouquinolineamine.**

On ajoute goutte à goutte une solution de 3,8 g (1,9.10<sup>-2</sup> mole) de 1-bromo-6,6-diméthyl-2-heptèn-4-yne (E/Z = 3/1) dans 20 ml d'acétonitrile à un mélange de  
10 3,5 g (1,6.10<sup>-2</sup> mole) de N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8a-triméthyl-(6 $\beta$ ,8a $\beta$ )-6-isouquinolineamine et de 2,6 g (1,9.10<sup>-2</sup> mole) de carbonate de potassium dans 40 ml d'acétonitrile.

15    A la fin de l'addition on agite le mélange réactionnel durant 2 heures puis on verse ce dernier dans de l'eau et on extrait avec l'ester éthylique de l'acide acétique. La phase organique est lavée avec de l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite.

20    Après purification sur une colonne de silice en éluant au moyen de 1',1'-oxybis-éthane on récupère 2,8 g (rendement : 52 %) du produit recherché sous forme d'huile jaune pâle.

25     $n^{23}_D = 1,5191$

De façon analogue à la synthèse précédente, on prépare les composés suivants :

30    Exemple 20

35    **N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(2-propèn-1-yl)-5,5,8a-triméthyl-(6 $\beta$ ,8a $\beta$ )-6-isouquinolineamine, (E)-2-butènedioate.**

F = 176°C

Exemple 21

5    N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-propyl-  
5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine,  
éthanedicate.

F = 123-145°C

10    Exemple 17

15    N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-dodécyl-  
5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine, (E)-2-  
butènedicate.

15

F = 180°C

Exemple 18

20    N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-dodécyl-  
5,5,8a-triméthyl-(6a,8aB)-6-isoquinolineamine,  
éthanedicate.

F = 121-129°C

25

Exemple 22

30    N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-[1-(2,3-  
dihydroxypropyl)]-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-  
isoquinolineamine.

F = 74°C

Exemple 23

N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(3-phényl-2-propèn-1-yl)-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-

5 isoquinolineamine, 4-méthylbenzènesulfonate.

A une solution de 0,4 g ( $1,6 \cdot 10^{-2}$  mole) d'acide 3-phényl-2-propénoïque dans 50 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 2,6 g ( $1,6 \cdot 10^{-2}$  mole) de 1,1'-carbonylbis-1H-imidazole et on agite une demi-heure à température ambiante puis environ 1 heure à 50°C. On refroidit la solution à 0°C et additionne 3 g ( $1,3 \cdot 10^{-2}$  mole) de N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine, en solution dans 40 ml de tétrahydrofurane. On agite le mélange réactionnel pendant une nuit à température ambiante puis on le verse dans de l'eau et on extrait avec du 1,1'-oxybis-éthane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite.

On purifie le produit récupéré par chromatographie sur colonne de silice en éluant au moyen du mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 98,5/1/0,5 (v/v/v). On recueille 2,8 g (rendement : 60 %) d'huile que l'on utilise brute dans l'étape suivante.

On solubilise 1,5 g ( $4,2 \cdot 10^{-3}$  mole) de l'huile précédente dans 30 ml de méthylbenzène puis on ajoute goutte à goutte 2,5 ml d'hydrure de bis (2-méthoxy-éthoxy) aluminium sodium à 70 % dans le méthylbenzène et on agite ce mélange pendant 2 heures et demie à température ambiante. On refroidit à environ 0°C et ajoute une solution d'hydroxyde de sodium 5N. Après agitation durant une demi-heure on extrait au 1,1'-oxybis-éthane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite.

On récupère une huile à partir de laquelle on prépare le 4-méthylbenzènesulfonate dans la 2-propanone.

On obtient 1,5 g (rendement : 58 %) de produit après recristallisation dans l'acetonitrile.

5

F = 210°C

En procédant de manière analogue à la synthèse précédente, on prépare le produit suivant :

10

Exemple 24

N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(3,3-diphényl-2-propén-1-yl)-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine, éthanedioate.

F = 161°C

Exemple 25

20

N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-[1-[2-méthyl-3-[4-(1-méthyléthyl)phényl] propyl]]-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine, (E)-2-butènedioate.

25

A une solution de 3 g ( $1,3 \cdot 10^{-2}$  mole) de N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8a-triméthyl-(6B,8aB)-6-isoquinolineamine dans 100 ml de méthanol on ajoute 2,8 g ( $1,5 \cdot 10^{-2}$  mole) de 2-méthyl-3-[4-(1-méthyléthyl)phényl]propanal et 2 g de sulfate de sodium. Après addition d'acide acétique pour ajuster le pH du mélange à environ 7, on ajoute 1,3 g ( $2 \cdot 10^{-2}$  mole) de cyanotriborohydrure de sodium et on agite ce mélange une nuit à température ambiante. Après filtration et évaporation des solvants on reprend le résidu par une solution normale d'hydroxyde de sodium. On extrait au 1,1'-oxybis-éthane. La phase organique

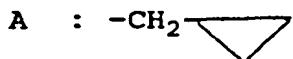
est lavée à l'eau, séchée, filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice en éluant au moyen du mélange dichlorométhane/méthanol/ 5 ammoniaque 95,5/4/0,5 (v/v/v)). On recueille 2,2 g d'huile (rendement : 41%) à partir de laquelle on prépare le (E)-2-butènedioate recherché dans la 2-propanone.

10 F = 142-150°C

On a regroupé dans le tableau I suivant un certain nombre de composés selon l'invention. Dans ce tableau les symboles utilisés ont les significations suivantes :

5

n-C<sub>12</sub> : -(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>



10

$$B : -CH_2-$$

$$C : -\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$$

15

D :  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$  

E :  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}-$  

20

$$F : -\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$$

Les symboles utilisés pour les sels ont les significations suivantes :

### 25 Oxal : HO<sub>2</sub>C-CO<sub>2</sub>H

Fum : HO<sub>2</sub>C-CH=CH-CO<sub>2</sub>H (E)

$$\text{TSO}_3\text{H} : \text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3\text{H}$$

30

Base : composé sous forme de base.

TABLEAU I

| Ex  | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub>     | Sel                |
|-----|---|-----------------|--------------------|--------------------|
| 1   | -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>                  | H               | CF <sub>3</sub> CO | Base               |
| 2   | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>    | H               | CF <sub>3</sub> CO | Base               |
| 3   | A   | H               | CF <sub>3</sub> CO | Fum                |
| 4   | F   | H               | CF <sub>3</sub> CO | Base               |
| 5   | B   | H               | CF <sub>3</sub> CO | Base               |
| 6   | -CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -OH          | H               | CF <sub>3</sub> CO | Fum                |
| 7   | -CH <sub>2</sub> -CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H               | CF <sub>3</sub> CO | Oxal               |
| 8   | n-C <sub>12</sub>                                     | H               | CF <sub>3</sub> CO | Base               |
| 9*  | -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>                  | H               | CF <sub>3</sub> CO | Base               |
| 10  | n-C <sub>12</sub>                                     | CH <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub> CO | Base               |
| 11  | -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>                  | CH <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub> CO | Base               |
| 12  | n-C <sub>12</sub>                                     | CH <sub>3</sub> | H                  | Oxal               |
| 13  | -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>                  | CH <sub>3</sub> | H                  | Oxal               |
| 14  | n-C <sub>12</sub>                                     | H               | H                  | Fum                |
| 15  | -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>                  | H               | H                  | TSO <sub>3</sub> H |
| 16  | -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>                  | H               | CH <sub>3</sub> CO | TSO <sub>3</sub> H |
| 17  | n-C <sub>12</sub>                                     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | Fum                |
| 18* | n-C <sub>12</sub>                                     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | Oxal               |
| 19  | F   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | Base               |
| 20  | -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>                  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | Fum                |
| 21  | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | Oxal               |
| 22  | -CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -OH          | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | Base               |
| 23  | D   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | TSO <sub>3</sub> H |
| 24  | E   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | Oxal               |
| 25  | C   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | Fum                |

\* Composés avec une liaison 6α, tous les autres ont une liaison 6β.

Les produits selon l'invention sont des inhibiteurs de la biosynthèse du cholestérol et notamment de l'époxyisqualène cyclase.

5 L'activité des composés selon l'invention a été évaluée par mise en évidence d'un effet inhibiteur sur l'époxyisqualène cyclase des microsomes hépatiques de rats mâles Wistar.

10 La méthode consiste à mesurer le lanostérol formé à partir du R,S-2,3-oxydosqualène par l'enzyme microsomiale. La préparation de l'enzyme se fait selon la méthode décrite par Ness G.C (Ness G.C. et al. Biochem. J (1986) 233,167-172).

15

Méthode de mesure de l'activité époxyisqualène cyclase :

Les microsomes hépatiques de rat sont utilisés comme source d'enzyme. La méthode consiste à mesurer le lanostérol formé à partir du R,S-2,3-oxydosqualène. Le R,S-2,3-oxydosqualène, les produits à tester et le Tween<sup>R</sup>80 sous forme de solutions organiques (2-propanone ou sulfinylbis-méthane) (25 µl) sont mis dans les tubes d'essai puis 400 µl de tampon phosphate de potassium (0,1 M, pH = 7,4) sont ajoutés. La réaction est initiée par addition de 100 µl de microsomes. Pour un volume réactionnel final de 525 µl, le mélange contient 150 µM de R,S-2,3-oxydosqualène, 0,1 % de Tween<sup>R</sup>80 (pour solubiliser le R,S-2,3-oxydosqualène) et 250 µg de protéines microsomiales. La durée de réaction est de 60 minutes à 37°C. La réaction est stoppée par addition de 300 µl de potasse méthanolique (7 %) et de 20 µg de stigmastérol comme standard interne. Après saponification à 80°C pendant 30 minutes et agitation à l'agitateur rotatif, les stérols sont extraits au moyen de 2 ml d'hexane.

Le lanostérol formé est séparé du R,S-2,3-oxydosqualène, du cholestérol membranaire et du stigmastérol par chromatographie en phase gazeuse après transformation en éthers triméthylsilylés. La 5 dérivatisation des stérols s'effectue à 60°C pendant 30 minutes après addition de 25 µl de pyridine et 75 µl de l'ester triméthylsilylique de l'acide 2,2,2-trifluoro-N-triméthylsilyl-éthanimidique contenant 1 % d'éthers 10 triméthylchlorosilanes.

Après évaporation, les éthers triméthylsilylés sont remis en solution dans 100 µl d'hexane. Une partie 15 aliquote de cette solution (2 µl) est chromatographiée en phase gazeuse sur colonne capillaire OV1 (0,32 mm, 25 m) dans les conditions suivantes : température de l'injecteur = 270°C, température du four = 260°C, température du détecteur = 300°C, le gaz vecteur étant l'azote à une pression de  $7 \cdot 10^4$  Pa.

20 La puissance des molécules testées est exprimée en pourcentage d'inhibition de la quantité de lanostérol formé pour une concentration de  $25 \cdot 10^{-6}$  mole par litre du produit testé. Les résultats obtenus avec un certain nombre de composés selon l'invention sont regroupés 25 dans le tableau II.

TABLEAU II

| Ex | Pourcentage d'inhibition pour<br>$25 \cdot 10^{-6}$ mole de produit testé |
|----|---|
| 6  | 62  |
| 12 | 65  |
| 13 | 63  |
| 14 | 29  |
| 17 | 100   |
| 18 | 66  |
| 20 | 89  |
| 21 | 100   |
| 22 | 64  |
| 23 | 98  |
| 24 | 92  |
| 25 | 98  |

L'activité des composés selon l'invention a été aussi évaluée par la mise en évidence de leur capacité à inhiber la biosynthèse du cholestérol *in vivo* et notamment l'inhibition de l'époxyisqualène cyclase hépatique chez la souris OF1 suivant le protocole opératoire décrit ci-après :

L'influence des molécules sur la cholestérogénèse hépatique *in vivo* est testée chez la souris OF1 mâle.

10 Les animaux sont conditionnés en cycle inversé deux semaines avant l'administration du produit.

Le jour de l'expérience, les animaux (3 à 6 souris/groupe) reçoivent à T=0 une administration par voie orale (gavage) du produit testé en suspension dans 15 le véhicule (gomme arabique à 3 % dans l'eau).

A T=1h, le précurseur radioactif (RS)  $2-^{14}\text{C}$  mévalonolactone) en solution aqueuse à 0,9 % de NaCl est injecté par voie intra-péritonéale [2,5 ou 20 5  $\mu\text{Ci}/\text{souris}$  (soit  $9,25 \times 10^4 \text{ Bq}$  ou respectivement  $1,85 \times 10^5 \text{ Bq}$ )].

A T=2h, les animaux sont euthanasiés par dislocation cervicale ; les foies sont prélevés, rincés, pesés et congelés dans l'azote liquide avant stockage à -20°C.

25 Durant la période de conditionnement ainsi que le jour de l'expérience, les animaux ont libre accès à la nourriture et à l'eau de boisson.

30 L'administration du produit testé et l'injection du précurseur radioactif ont lieu en milieu de la période d'obscurité.

Après décongélation, le foie total (ou une partie du foie) est homogénéisé dans l'eau à 0-4°C. Une partie 35 aliquote de l'homogénat est alors saponifiée dans la potasse alcoolique durant 90 minutes à 80°C. Les

lipides non saponifiables sont ensuite extraits par l'éther de pétrole. Le solvant est évaporé à sec sous flux d'azote et le résidu sec est redissous dans un mélange chloroforme/méthanol (2/1). Les produits 5 contenus dans l'extrait sont alors séparés par chromatographie sur couche mince de silice après migration dans le système hexane/ester éthylique de l'acide acétique (80/20).

10 Le dépôt d'un mélange standard contenant : cholestérol, lanostérol, mono-époxyxsqualène, di-époxyxsqualène et squalène froids plus du  $^{14}\text{C}$ -cholestérol, permet de déterminer le Rf des composés qui servent de référence pour l'analyse du profil radioactif des lipides non 15 saponifiables.

La répartition de la radioactivité est analysée par un Analyseur Linéaire Automatique. Le pourcentage relatif de la radioactivité du pic des C<sup>27</sup>-stérols du groupe 20 témoin (véhicule) représente le 100 % d'incorporation. Le calcul d'influence est basé sur le rapport du pourcentage de radioactivité du pic de C<sup>27</sup>-stérols du groupe traité sur celui du groupe témoin.

25 Cette méthode a permis de mettre en évidence une inhibition de la biosynthèse du cholestérol *in vivo* avec certaines molécules par la mesure de la baisse d'incorporation de radioactivité dans le pic des C<sup>27</sup>-stérols associée à une augmentation de radioactivité 30 dans les pics correspondants aux époxyxsqualènes , ainsi que la présence de mono-époxyxsqualène identifié par chromatographie gazeuse couplée avec un spectromètre de masse (GC/MS).

35 Les résultats obtenus avec un certain nombre de composés selon l'invention sont regroupés dans le

tableau III et montrent que certaines molécules de cette série chimique sont des inhibiteurs potentiels de l'époxyisqualène cyclase hépatique de la souris OF1 in vivo.

5

Les produits selon l'invention sont utiles en thérapeutique dans le traitement et la prévention de l'hypercholestérolémie, notamment des phénomènes de lésions artérielles qui y sont associés tel 10 l'athérosclérose, et des mycoses et autres affections parasitaires provoquées par un champignon comme par exemple *Actinomyces mentagrophytes*, *Candida tropicalis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata* ou *Aspergillus fumigatus*.

15

Selon l'invention on préconise une composition thérapeutique caractérisée en ce qu'elle renferme au moins un composé de formule I ou l'un de ses sels d'addition d'acide non-toxiques en quantité 20 thérapeutiquement efficace, en association avec un excipient physiologiquement acceptable.

On préconise également l'utilisation des composés de formule I ou l'un de leurs sels d'addition d'acide 25 non-toxiques, en tant qu'agents inhibiteurs de l'époxyisqualène cyclase, pour l'obtention d'un médicament préventif ou curatif hypcholestérolémiant, hypolipémiant, antiathéromateux et/ou antifongique.

30 Les produits de formule I selon l'invention et leurs sels d'addition sont en particulier utiles dans le

traitement des D.I.C. (coagulations intravasculaires disséminées) induites notamment par les moisissures telles que *Candida albicans* et *Candida glabrata*.

5 Le meilleur mode de mise en oeuvre de l'invention consiste à utiliser les produits des exemples 1, 17, 23 et 25 en tant que médicaments notamment hypocholestérolémiants et/ou antifongiques.

TABLEAU III

Influence des composés de formule I ou de leurs sels sur la biosynthèse du cholestérol hépatique chez la souris OF1 mâle.

| Ex | Dose en mg base/kg | Influence en pourcentage* |
|----|--------------------|---------------------------|
| 1  | 50                 | - 37                      |
| 1  | 100                | - 82/- 70                 |
| 5  | 50                 | - 32                      |
| 6  | 100                | - 74/- 78                 |
| 16 | 50                 | - 14                      |
| 17 | 50                 | - 81/- 66                 |
| 20 | 50                 | - 21                      |

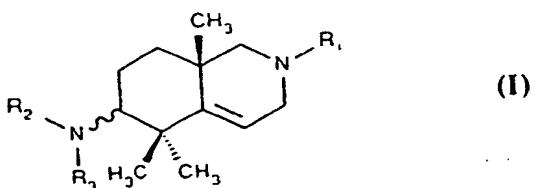
\* influence sur l'incorporation de radioactivité dans les C<sub>27</sub>-stérols.

## REVENDICATIONS

1. Composé 1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8a-triméthyl-  
 5 (8aB)-6-isoquinolineamine, caractérisé en ce qu'il est  
 choisi parmi l'ensemble constitué par :

(i) les composés de formule :

10



15

dans laquelle :

- R<sub>1</sub> représente :

20 - un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>  
 éventuellement substitué par

- \* un groupe cycloalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,
- \* un groupe oxirannyle,
- \* un groupe phényle substitué par un groupe  
 25 alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

30 - un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>  
 comportant une ou plusieurs liaisons doubles ou  
 triples, éventuellement substitué par un ou deux  
 groupes phényle,

- un groupe alkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, linéaire ou ramifié,  
 substitué par un ou plusieurs groupes hydroxyle,

35 - soit R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent  
 chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en

$C_1-C_4$ , soit  $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  et  $R_3$  représente un groupe trifluoroacétyle ou un groupe acétyle,

5 - le symbole  $\sim\sim\sim$  représente une liaison  $\alpha$  ou une liaison  $\beta$  en position 6, et

(ii) leurs sels d'addition d'acide.

10 2. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le symbole  $\sim\sim\sim$  représente une liaison  $\alpha$  en position 6.

15 3. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le symbole  $\sim\sim\sim$  représente une liaison  $\beta$  en position 6.

20 4. N-trifluoroacétyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(2-propèn-1-yl)-5,5,8a-triméthyl-(6 $\beta$ ,8a $\beta$ )-6-isoquinolineamine.

25 5. N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-dodécylo-5,5,8a-triméthyl-(6 $\beta$ ,8a $\beta$ )-6-isoquinolineamine, (E)-2-butènedioate.

6. N,N-diméthyl-1,2,3,4,5,6,7,8,8a-octahydro-2-(3-phényl-2-propèn-1-yl)-5,5,8a-triméthyl-(6 $\beta$ ,8a $\beta$ )-6-isoquinolineamine, 4-méthylbenzènesulfonate.

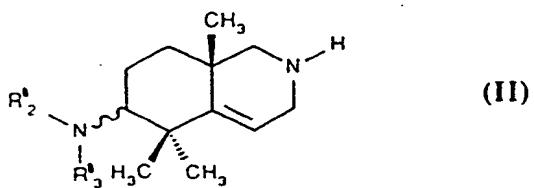
30 7. N,N-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-[1-[2-méthyl-3-{4-(1-méthyléthyl)phényl}propyl]-5,5,8a-triméthyl-(6 $\beta$ ,8a $\beta$ )-6-isoquinolineamine, (E)-2-butènedioate.

35 8. Procédé de préparation d'un composé de formule I selon la revendication 1 ou de l'un de ses sels d'addition d'acide, ledit procédé étant caractérisé en

ce qu'il comprend les étapes selon lesquelles :

i) on soumet à une N-alkylation un composé de formule :

5

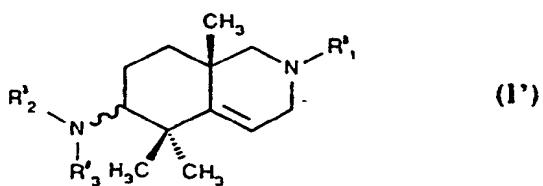


10

dans laquelle :

le symbole  $\sim\sim\sim$  représente une liaison  $\alpha$  ou une liaison  $\beta$  en position 6 et, soit  $R'_2$  et  $R'_3$ , identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkyle en 15  $C_1-C_4$ , soit  $R'_2$  représente un atome d'hydrogène et  $R'_3$  représente un groupe trifluoroacétyle, par réaction avec un composé de formule  $R'_1-X$  dans laquelle  $X$  représente un atome d'halogène et  $R'_1$  a la même définition que  $R_1$  dans la formule I, à raison de 20 1 mole de composé de formule II pour 1,1 à 1,2 moles de composés de formule  $R'_1-X$  à une température comprise entre la température ambiante et  $150^\circ C$  et pendant au moins une heure pour obtenir un composé de formule :

25



30

dans laquelle  $R'_1$ ,  $R'_2$  et  $R'_3$  sont définis comme ci-dessus et le symbole  $\sim\sim\sim$  représente une liaison  $\alpha$  ou une liaison  $\beta$  en position 6 :

35

ii) si nécessaire, on soumet les composés de formule I'

ainsi obtenus à au moins un des traitements suivants :

a) les composés de formule I' dans laquelle R'<sub>1</sub> est défini comme précédemment, le symbole  $\sim\sim\sim$  représente une liaison  $\alpha$  ou une liaison  $\beta$  en position 6, R'<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène et R'<sub>3</sub> représente un groupe trifluoroacétyle sont transformés, par alkylation de l'amide en position 6 par réaction avec un halogénure d'alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en présence d'une base forte, à raison de une mole de composé de formule I' pour 1,2 moles d'halogénure d'alkyle à la température ambiante, en composés de formule I dans laquelle R<sub>1</sub> est défini comme précédemment, le symbole  $\sim\sim\sim$  représente une liaison  $\alpha$  ou une liaison  $\beta$  en position 6, R<sub>2</sub> représente un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et R<sub>3</sub> représente un groupe trifluoroacétyle ;

b) on élimine le groupe trifluoroacétyle porté par l'amine en position 6 des composés de formule I' dans laquelle R'<sub>1</sub> a la même définition que précédemment, le symbole  $\sim\sim\sim$  représente une liaison  $\alpha$  ou une liaison  $\beta$  en position 6 et R'<sub>3</sub> représente un groupe trifluoroacétyle et R'<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, par hydrolyse par un sel de métal alcalin dans un alcool pour obtenir un composé de formule I dans laquelle R<sub>1</sub> a la même définition que précédemment, le symbole  $\sim\sim\sim$  représente une liaison  $\alpha$  ou une liaison  $\beta$  en position 6, R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ;

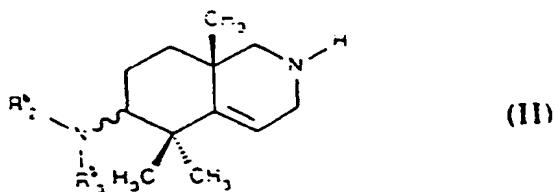
c) on acylique les composés obtenus en b) par réaction avec un anhydride d'acide pour obtenir les composés de formule I dans laquelle R<sub>1</sub> a la même définition que précédemment, à l'exception des composés de formule I où R<sub>1</sub> représente un groupe alkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, linéaire ou

ramifié, substitué par un ou plusieurs groupes hydroxyles ou encore un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> substitué par un groupe oxirannyle, R<sub>3</sub> représente un groupe acyle, R<sub>2</sub> représente un atome 5 d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et le symbole  $\sim\sim\sim$  représente une liaison  $\alpha$  ou une liaison  $\beta$  en position 6 ;

d) les composés obtenus en b) dans lesquels R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> 10 représentent tous deux un atome d'hydrogène sont transformés par alkylation réductrice au moyen d'un dérivé carbonylé approprié puis réduction de l'ion iminium formé par un agent réducteur, en composés de formule I dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou 15 différents, représentent chacun un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, R<sub>1</sub> a la même définition que précédemment et le symbole  $\sim\sim\sim$  représente soit une liaison  $\alpha$  soit un liaison  $\beta$  en position 6.

20 9. Composé intermédiaire, utile dans la synthèse des composés de formule I selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un produit de formule :

25

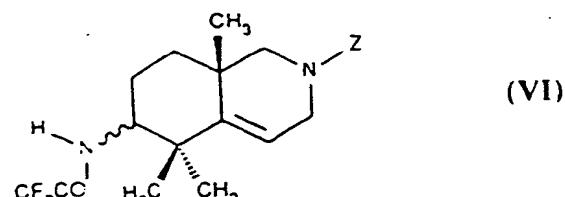


30

dans laquelle le symbole  $\sim\sim\sim$  représente une liaison  $\alpha$  ou une liaison  $\beta$  en position 6 et, soit R'<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène et R'<sub>3</sub> représente un 35 groupe trifluoroacétyle, soit R'<sub>2</sub> et R'<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

10. Composé intermédiaire, utile dans la synthèse de composé de formule II selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un produit de formule :

5



10

dans laquelle le symbole  $\sim\sim$  représente une liaison  $\alpha$  ou une liaison  $\beta$  en position 6 et Z représente un groupe protecteur.

15

11. Composition thérapeutique caractérisée en ce qu'elle renferme au moins un composé de formule I ou l'un de ses sels d'addition d'acide non-toxiques en quantité thérapeutiquement efficace, en association avec un excipient physiologiquement acceptable.

12. Utilisation d'un composé de formule I ou de l'un de ses sels d'addition d'acide non-toxiques selon la revendication 1, en tant qu'agent inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol pour l'obtention d'un médicament préventif ou curatif de l'hypercholestérolémie, l'athérosclérose et des mycoses.

30

35

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 93/01022

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 5 C07D217/04 C07D405/06 C07D217/02 A61K31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 5 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                   | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| A        | WO,A,89 08450 (SOMATOGENETICS INTERNATIONAL INC.) 21 September 1989<br>cited in the application<br>see claims<br>--- | 1,12                  |
| A        | US,A,5 084 461 (MARION W.WANNAMAKER ET AL)<br>28 January 1992<br>cited in the application<br>see claims<br>-----     | 1,12                  |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*'B' earlier document but published on or after the international filing date
- \*'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*& document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

13 January 1994

Date of mailing of the international search report

20.01.94

## Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

## Authorized officer

HENRY, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 93/01022

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) |         | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|---------|------------------|
| WO-A-8908450                           | 21-09-89         | US-A-                   | 4863932 | 05-09-89         |
|  |                  | AU-B-                   | 624609  | 18-06-92         |
|  |                  | AU-A-                   | 3367989 | 05-10-89         |
|  |                  | EP-A-                   | 0404834 | 02-01-91         |
|  |                  | JP-T-                   | 3504719 | 17-10-91         |
| -----                                  | -----            | -----                   | -----   | -----            |
| US-A-5084461                           | 28-01-92         | AU-B-                   | 641089  | 09-09-93         |
|  |                  | AU-A-                   | 1309092 | 01-10-92         |
|  |                  | EP-A-                   | 0506072 | 30-09-92         |
|  |                  | JP-A-                   | 5140112 | 08-06-93         |
| -----                                  | -----            | -----                   | -----   | -----            |

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FR 93/01022

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 5 C07D217/04 C07D405/06 C07D217/02 A61K31/47

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 5 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents                            | no. des revendications visées |
|-----------|---|-------------------------------|
| A         | WO,A,89 08450 (SOMATOGENETICS INTERNATIONAL INC.) 21 Septembre 1989<br>cité dans la demande<br>voir revendications<br>--- | 1,12                          |
| A         | US,A,5 084 461 (MARION W.WANNAMAKER ET AL)<br>28 Janvier 1992<br>cité dans la demande<br>voir revendications<br>-----     | 1,12                          |

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

1 Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  
**13 Janvier 1994**

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

**20.01.94**

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Europeen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

**HENRY, J**

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs au      mètres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 93/01022

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s)  | Date de<br>publication                                   |
|---|------------------------|--|--|
| WO-A-8908450                                    | 21-09-89               | US-A- 4863932<br>AU-B- 624609<br>AU-A- 3367989<br>EP-A- 0404834<br>JP-T- 3504719 | 05-09-89<br>18-06-92<br>05-10-89<br>02-01-91<br>17-10-91 |
| US-A-5084461                                    | 28-01-92               | AU-B- 641089<br>AU-A- 1309092<br>EP-A- 0506072<br>JP-A- 5140112                  | 09-09-93<br>01-10-92<br>30-09-92<br>08-06-93             |